5Г

УДК 004.274

И.Г. Герасимов
Институт проблем искусственного интеллекта МОН Украины и НАН Украины, г. Донецк
Украина, 83048, г. Донецк, ул. Артема, 118 б

Биокомпьютер – цитокомпьютер: основные положения

I.G. Gerasimov
Institute of Artificial Intelligence MES Ukraine and NAS Ukraine, Donetsk
Ukraine, 83050, Donetsk, Artema st., 118b

Biocomputer – Cytocomputer: Main Position

І.Г. Герасимов
Інститут проблем штучного інтелекту МОН України і НАН України, м. Донецьк
Україна, 83048, м. Донецьк, вул. Артема, 118-б

Біокомп'ютер – цитокомп'ютер: загальні положення

Рассмотрены подходы к разработке цитокомпьютера – биокомпьютера, основанного на алгоритмах клеточного функционирования и имеющейся материальной базе (микросхемы). Обсуждены процессы жизнедеятельности клетки и некоторые кинетические уравнения, которым в соответствие поставлены этапы решения логических задач с помощью цитокомопьютера.
Ключевые слова: биокомпьютер, цитокомпьютер, процессы жизнедеятельности клетки, кинетические уравнения..

The considered approaches to development of citocomputer – of biocomputer, wich founded on algorithm of the cellular functioning and on available material base (microcircuits). The discussed processes of vital functions of cells and some are kinetic equations, which in correspondence to are put stages of the decision logical problems by means of citocomputer.
Key words: biocomputer, cytocomputer, processes of vital functions cell, kinetic equations.

Розглядаються підходи до розробки цитокомп'ютера – біокомп'ютера, заснованого на алгоритмах клітинного функціонування та наявної матеріальної бази (мікросхеми). Обговорюються процеси життєдіяльності клітини та деякі кінетичні рівняння, яким у відповідність поставлені етапи розв'язання логічних задач за допомогою цитокомоп'ютера.
Ключові слова: біокомп'ютер, цітокомп'ютер, процеси життєдіяльності клітини, кінетичні рівняння.

Введение

Биокомпьютер – относительно новое понятие в области современных информационных систем (смысл некоторых других терминов, используемых в работе см. в Приложении). Под этим термином понимают два типа биокомпьютеров [1]: 1) вычислительные и иные информационные системы, в которых в качестве носителей информации используются биологические молекулы, или 2) компьютеры на основе современной электронной техники (микросхем), программные алгоритмы которых базируются на поведении живых объектов.

Преимущества клеточного моделирования

В настоящее время преимущественно развиваются биокомпьютеры типа 1. Строго говоря, назвать их так можно лишь с большой натяжкой. Дело в том, что в тех не-

больших в количественном отношении «моделей» биокомпьютеров данного типа, как правило, используется ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), на которой записывается и хранится та или иная информация. Помимо ДНК в качестве носителей информации в биокомпьютерах типа 1 обсуждаются (и применяются) растворы других биополимеров (белки, углеводы). Собственно, какие-либо расчеты или оценки биомолекулы не осуществляют. На них можно записать определенную информацию или получить фрагменты, которые могут содержать результат «расчетов» (в том числе, и ошибочных), а извлечение результатов таких «расчетов» – прерогатива исключительно человека. При этом создание и обеспечение функционирования биокомпьютеров типа 1 – дело весьма затратное.

Вместе с тем, по сравнению с растворами биополимеров, клетки живых организмов – гораздо более многофункциональные системы, содержащие как элементы информационные (системы памяти), так и исполнительные, то есть они в принципе способны решать разнообразные задачи и выполнять различные задания. По таким причинам клетки представляют собой элементарные функциональные единицы целостного организма и могут функционировать самостоятельно (одноклеточные). Кроме того, клетки по сравнению с биополимерами обладают целым рядом функциональных преимуществ. Смысл этого положения в следующем. На количество информации, записанной, например, на ДНК, ничто не влияет: она определяется лишь последовательностью нуклеотидных фрагментов в молекуле (первичная структура). Изменение параметров внешней и внутренней среды (температуры, давления, концентрации веществ в растворе и др.) может приводить почти исключительно к изменению доступа к этой информации. Более того, диапазоны значений параметров, в которых функционируют биополимеры в растворах достаточно узки. За пределами этих диапазонов они утрачивают последовательно четвертичную, третичную и вторичную структуры более высоких порядков, которые также могут быть информационными. Вообще-то, изменения условий среды, не нарушающие первичную структуру, оставляют перспективу получения недоступной (но не утраченной) информации по возвращении биополимера в нормальные условия функционирования, однако, насколько полно эта информации может быть восстановлена – отдельный вопрос. Клетки же (по крайней мере, некоторые из них), имея защитную оболочку (клеточную мембрану), способны переживать неблагоприятные условия среды в более широком диапазоне значений ее показателей (споры, семена, некоторые бактерии, практически все вирусы).

Еще одно (вероятно, более существенное) преимущество клеток перед биополимерами заключается в том, что первые способны переключаться на различные пути функционирования в зависимости от условий среды (внешней и внутренней), которые в таком случае выступают в качестве управляющих параметров. Речь идет, прежде всего о путях жизнедеятельности клеток: пролиферации и дифференцировке, невозможных без прикрепления. В свою очередь, дифференцированные клетки созревают, что приводит их к более качественному функционированию.

Кроме того, клетки гибнут двумя путями: путем некроза или путем апоптоза, причем последний также невозможен без прикрепления. Погибая этим путем, клетка до последнего момента остается живой, тогда как в случае некроза смерть наступает практически мгновенно. (К слову, механизмы апоптоза, по-видимому, столь же разнообразны, сколь и жизнь.)

Наконец, клетки способны мутировать. Мутации могут приводить, по меньшей мере, к трем результатам. В случае отрицательной мутации клетки, либо попросту не выживают либо их функционирование оказываются существенно ухудшенным или

даже вредным для организма в целом. Положительная мутация приводит к новой популяции клеток с более приспособленными к условиям среды функциями. Разумеется, положительная и отрицательная мутации – явления альтернативные. Кроме того, среди отрицательных мутаций выделяют такие, которые приводят к опухолеродным клеткам (перерождение, трансформация), которые не требуют прикрепления для пролиферации.

Тот или иной путь функционирования и гибели клеток во многом определяется параметрами внешней и внутренней среды, которая, в свою очередь зависит как от параметров внешней среды, так и от того, в каком процессе находится клетка.

Таким образом, в отношении клеток появляется возможность, изменяя значения управляющих параметров, потребовать от них решения тех или иных задач или выполнения определенных заданий. Однако, прежде чем научиться это делать и научить это делать клетки логично попытаться моделировать обсуждаемые процессы с помощью имеющихся в распоряжении компьютеров, разработав соответствующие компьютерные программы и начав с моделирования поведения клеток в зависимости от условий среды. Не трудно заметить, что в результате осуществляется переход от биокомпьютеров типа 1 к биокомпьютерам типа 2. В данном случае биокомпьютер типа 2, поскольку в нем использована клеточная идеология функционирвоания, представляет собой цитокомпьютер.

Некоторые подходы к разработке цитокомпьютера

Моделирование поведения клеток должно быть основано на предварительном проведении экспериментов in vitro и, если имеется такая возможность, in vivo, в результате которых рассчитываются значения констант кинетических уравнений, аналогичных уравнениям формальной химической кинетики или биохимической кинетики. Например, для описания прикрепления клеток к субстрату или подложке могут быть следующие кинетические уравнения, аналогичные кинетическим уравнениям химической кинетики реакции первого порядка или последовательной реакции первого порядка, соответственно [2]:

$$M_t = M_0 + (M_\infty - M_0)\times\left(1 - e^{k_1 t}\right), \qquad (1)$$

где M_t, M_0 и M_∞ – геометрический параметр клетки (например, площадь или периметр) в момент времени t, t = 0 и $t \to \infty$, соответственно, k_1 – константа скорости реакции первого порядка,
или

$$M_t = M_0 + (M_\infty - M_0)\times\left(1 - \frac{k_2 e^{-k_k t}}{k_a - k_k} + \frac{k_1 e^{-k_a t}}{k_a - k_k}\right), \qquad (2)$$

где k_k – константа скорости контакта клетки с субстратом за счет слабых сил (ван-дер-ваальсовых, электростатических и др.), k_a – константа скорости ассоциации клетки с субстратом за счет более сильных водородных связей, соответственно, первая и вторая стадии процесса.

Следует подчеркнуть, что на первом этапе моделирования (биокомпьютер типа 2 первого поколения, цитокомпьютер первого поколения) разрабатывается возможность переключения цитокомпьютера с решения задач одного класса на решение

задач другого класса или от выполнения заданий одного типа на выполнение заданий другого типа. При этом речь идет об оценках, а не о вычислениях и расчетах в классическом их понимании (операции с числами, векторами, матрицами и прочими представлениями данных в виде чисел). По-видимому, моделирование клеточного поведения даст возможность разработать подходы к решению вероятностных и логических задач, в том числе задач, решение которых требует использования алгоритмов нечеткой логики. Простые (и сложные) расчеты и вычисления логично поручить биокомпьютеру типа 1, или биокомпьютеру типа 2 нулевого поколения, принцип действия которого основан на моделировании поведения биополимеров в растворах. Впрочем, последний в этом смысле вряд ли окажется эффективнее современных компьютеров с используемыми в них программами и алгоритмами.

Имея в виду сказанное, попробуем выяснить, каким именно образом может работать цитокомпьютер первого поколения, рассмотрев следующую развернутую метафору.

Например, в начальный момент прикрепления клетке дается команда к решению задачи или выполнению задания, а в процессе его выбираются подходящие для этого программные модули. (Далее без потери общности будем обсуждать только решение задач.) Затем в зависимости от условий среды клетка определяет, к какому классу задач относится предлагаемая и направляется по соответствующему пути. В случае, когда задача требует проведения большого числа однообразных оценок, клетка может пролиферировать (размножаться) для наработки определенного количества однообразных же программных модулей. В ситуации, когда задачу не удается решить с помощью изначально выбранного алгоритма, клетка должна дифференцировать, последовательно перебирая возможные алгоритмы от простого к сложному в поисках наиболее подходящего. Впрочем, аналогичный путь возможен и тогда, когда предполагаемое время для решения задачи оказывается достаточно большим. Заметим, что оценить время завершения процесса достаточно просто по кинетическим уравнениям, для чего необходимо по кинетическому уравнению (например, (1) или (2)) найти время при значении концентрации вещества близком к бесконечному значению с заданной точностью.

Существенно, что в процессе дифференцировки на каждом ее этапе исходная (материнская) клетка дает потомство в виде двух (дочерних) клеток, одна из которых структурно и функционально идентична исходной, тогда как другая структурно и функционально отлична от нее. Ясно, что именно в этой, последней, и содержится новый алгоритм. При этом клетка, идентичная материнской, в свою очередь, может дифференцировать и т.д., так что процесс поиска наилучшего алгоритма может идти одновременно по нескольким (многим) направлениям.

Помимо этого, всякая дифференцированная клетка имеет возможность к созреванию, адаптируя выбранный алгоритм для решения данной конкретной задачи.

Оговоримся, что, хотя пролиферация и дифференцировка – альтернативные пути жизнедеятельности, при одних и тех же условиях разные клетки одного вида могут одновременно идти по каждому из них, если условия внешней среды не очень жесткие. (В обсуждаемом контексте жесткость или мягкость условий определяется способностью популяции клеток одного вида реализовать свои возможности по одному пути или по нескольким. Так уменьшение pH среды, как правило, последовательно приводит способные к этому клетки к пролиферации, пролиферации и дифференцировке, дифференцировке, апоптозу, апоптозу и некрозу, некрозу [3]. Как видно, в данном случае первоначально жесткие условия сменяются более мягкими, которые

затем вновь уступают место жестким условия, но все сказанное относится к дифференцировке и пролиферации. Дальнейшее уменьшение pH ставит клетку в жесткие условия в том смысле, что их гибель происходит почти исключительно путем апоптоза, затем условия оказываются мягкими и апоптоз и некроз протекают параллельно, после чего условия опять становятся жестким и клетки гинут путем некроза.)

Если задача не входит в класс, алгоритмы для решения которого имеются, клетка должна переродиться (трансформация) в соответствии с начальными условиями, адаптируя наличные алгоритмы. После этого она может по необходимости неограниченно пролиферировать опять же для наработки требуемого количества копий программных модулей, причем в этом случае она становиться слабо зависимой от внешних условий (отсутствие необходимости прикрепления) и управлять ее функционированием оказывается затруднительно. Тем не менее, в смысле решения задачи трансформация может оказаться полезной, что, собственно, не исключено, и является причиной появления в организме опухолевых клеток. Очевидно, до сих пор клетка решала задачи, имеющие в общем случае не одно решение.

Гибель путем апоптоза может быть выбрана в том случае, когда решение задачи однозначно, пусть задача и вероятностная или логическая, в том числе с нечеткой логикой. При этом пути ее решения также могут быть разными (выбор механизма апотоза). Наконец, некроз, по-видимому, свидетельствует о том, что задача при данных условиях не имеет решения. Следовательно, моделирование жизнедеятельности клеток позволяет формализовать и в каком-то смысле оптимизировать поиск наилучшего алгоритма, необходимого для решения той или иной задачи. Решив задачу, клетка оказывается выполнившей свою миссию, становится не нужной и так или иначе погибает. Можно предположить, что завершающим этапом решение любой задачи является апоптоз или некроз.

Некроз и апоптоз также как дифференцировка и пролиферация – пути альтернативные, однако разные клетки одного вида имеют возможность в зависимости от условий внешней и внутренней среды одновременно погибать по каждому из них (см. соответствующий пассаж ранее).

Впрочем, просматривается еще одна возможность наиболее перспективная и наиболее трудно реализуемая даже при успешной разработке цитокомпьютера первого поколения. Эта возможность заключается в том, что в результате положительной мутации (мутаций) информационного материала ДНК, произошедшей далеко не случайным образом, а направленной зависимо от условий среды, клетка становится родоначальником новой популяции, способной решать задачи, которые были вне компетенции исходного программного обеспечения, то есть разрабатывает новые алгоритмы и создает новые программные модули. (Заметим, что мутации, как все чаще полагают в последнее время все большее число специалистов, – явление не случайное.) Мутантная клетка обладает теми же возможностями, что и исходная, то есть способна пролиферировать, дифференцировать и созревать, трансформироваться и погибать путем некроза или апоптоза. Следовательно, цитокомпьютер первого поколения становится цитокомпьютером второго поколения.

Заключение

Таким образом, попытка представить себе принцип работы биокомпьютера, функционирование которого основано на моделировании поведения клеток в различных процессах их жизнедеятельности, указывает на то, что имеется потенциальная

возможность реализации задуманного. Вместе с тем, поскольку наше понимание проблемы находится практически лишь в самом начале пути достижения намеченной цели, почти наверняка что-то упущено из виду, а что-то представлено неверно. Однако нужно надеяться, что продолжение работ в указанном направлении позволит получить новые теоретически интересные и практически важные результаты.

Приложение. Краткий словарь терминов

Апоптоз – программируемая гибель клетки, завершающаяся поглощением ее содержимого специализированными клетками.

Дифференцировка – деление клетки с образованием двух дочерних клеток, одна из которых идентична исходной (материнской), а другая отлична от нее по структуре и функциям.

Кинетические уравнения – уравнения, описывающие процесс превращения химических веществ.

Мутация – изменение любым способом наследственного материала клетки, хранящегося в ДНК.

Некроз – гибель клетки, завершающаяся выходом ее содержимого во внутреннюю среду организма.

Прикрепление – образование связей между клеткой и субстратом (подложкой) путем слабых физико-химических взаимодействий, в результате чего клетка утрачивает подвижность.

Пролиферация – деление клетки сообразованием двух дочерних клеток, идентичных материнской.

Созревание – изменение структуры дифференцированной клетки, в результате чего она приобретает необходимые функции.

Трансформация – перерождение, изменение структуры и функции клетки в результате мутации.

In vivo – в организме.

In vitro – в пробирке (в эксперименте).

Список литературы

1. DNA computing / [Błasiak J., Krasiński T., Popławski T., Sakowski S.] // Postepy Biochem. – 2011. – V. 57(1). – P. 13-23.
2. Gerasimov I.G. The use of matematical models for describtion of kinetics of attachment of human neutrophils to substrate in vitro // Ceel (and) Tissue Biol(ogy). – 2013. – V. 7, № 3. – P. 293-296.
3. Герасимов. И.Г. Влияние pH на деление клеток, их трансформацию и гибель / И.Г. Герасимов // Вісн. Донецького Нац. ун-ту. . – 2010. – Вип. 1. – С. 222-229. – Сер. А. Природничі науки

References

1. DNA computing / [Błasiak J., Krasiński T., Popławski T., Sakowski S.] // Postepy Biochem. – 2011. – V. 57(1). – P. 13-23.
2. Gerasimov I.G. The use of matematical models for describtion of kinetics of attachment of human neutrophils to substrate in vitro // Ceel (and) Tissue Biol(ogy). – 2013. – V. 7, № 3. – P. 293-296.
3. Gerasimov. I.G. Vliyanie pH na delenie kletok, ikh transformatsiyu i gibel' / I.G. Gerasimov // Visn. Donets'kogo Nats. un-tu. . – 2010. – Vip. 1. – S. 222-229. – Ser. A. Prirodnichi nauki

RESUME

I.G. Gerasimov

Biocomputer – Cytocomputer: Main Position

Development of computers with the use of technology of silicic microchips can be limited due to their further miniaturization and growth of the exchange of information between the central processing unit and random access memory. Therefore becomes necessary create such computers, functioning of which is radically different from this technology.

An alternative to classical computers can be biocomputers – is a computer that functions as a living organism or contains biological components.

In paper discusses the possibility for developing of cytocomputer – is of biocomputer, which based on algorithms of cellular functioning and on available material base (microchips).

The considered processes to vital activity of the cells, which in correspondence to are put stages of the decision of the logical problems by means of cytocomputer. This is such processes as attachment, proliferation, differentiation, maturation, apoptosis, necrosis and transformation. All of these can be described determined by kinetic equations, simulated behavior of the cells, and, accordingly, functioning of cytocomputer.

The proposed approach introduces perspective and requires further is followings.

Статья поступила в редакцию 05.04.2014.